

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

MÁSTER EN OPTOMETRÍA Y VISIÓN

**“AGUDEZA VISUAL COMO FACTOR
PRONÓSTICO EN PACIENTES CON DMAE
HÚMEDA”**

Trabajo presentado por:

IRENE JIMÉNEZ CARRASCO
MARÍA NAVARRO SERRANO

Dirigido por:

Dra. NURIA GARZÓN JIMÉNEZ

Madrid a 24 de junio de 2021

ÍNDICE

RESUMEN7

ABSTRACT8

1. INTRODUCCIÓN9

1.1. Tipos de DMAE10

 1.1.1. DMAE seca o atrófica.....10

 1.1.2. DMAE húmeda, exudativa o neovascular.....11

1.2. Pruebas diagnósticas.....12

1.3. Factores de riesgo.....15

1.4. Tratamientos para la DMAE húmeda.....16

2. HIPÓTESIS DEL PROYECTO.....19

3. OBJETIVOS DEL PROYECTO.....19

3.1. Objetivo principal.....19

3.2. Objetivos secundarios.....19

4. MATERIAL Y MÉTODOS.....19

4.1. Obtención de historias clínicas.....20

4.2. Sujetos20

4.3. Variable principal y secundarias de evaluación.....21

4.4. Inyecciones intravítreas con Eylea (Aflibercept).....21

4.5. Proceso de inyecciones intravítreas con Eylea (Aflibercept).....22

4.6. Análisis estadístico.....23

5. RESULTADOS23

6. DISCUSIÓN30

7. CONCLUSIÓN32

8. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....33

9. REFERENCIAS34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras del fondo de ojo.....9

Figura 2. Alteraciones pigmentarias en DMAE seca.....11

Figura 3. Fluido subretinal o intraretinal.....12

Figura 4. Rejilla de Amsler normal y en un paciente con DMAE.....13

Figura 5. OCT normal.....13

Figura 6. Imagen de una retinografía (A), una microperimetría MAIA (B) y una OCT de dominio espectral (C) de un ojo izquierdo con DMAE seca avanzada.....14

Figura 7. Imagen de una retinografía (A), una microperimetría MAIA (B) y diferentes cortes de una OCT de dominio espectral (C, D, E) de un ojo izquierdo con DMAE húmeda avanzada.....15

Figura 8. Proceso de inyecciones intravítreas.....18

Figura 9. Separación de párpados mediante un blefaróstato e introducción de la aguja 22

Figura 10. Porcentaje de ojos incluidos en cada grupos según la AV LogMAR.....24

Figura 11. Porcentaje de ojos que mejoran, empeoran y mantienen su AV al finalizar el año de tratamiento.....25

Figura 12. Porcentaje de ojos que mejoran, empeoran y mantienen su AV al finalizar el año de tratamiento por grupos.....26

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diferencias entre los tres fármacos utilizados en el tratamiento de la DMAE húmeda.17

Tabla 2. Datos sociodemográficos de la población de estudio.....24

Tabla 3. Análisis descriptivo de la AV logMAR preinyección y la AV logMAR cada mes del tratamiento para la muestra total y para cada grupo.....25

Tabla 4. P-valor obtenido al realizar la comparación de las AV entre la AV preinyección y la AV en los distintos meses del tratamiento para la muestra total y para cada grupo 27

Tabla 5. P-valor obtenido al realizar la comparación de las AV en los distintos grupos 27

Tabla 6. Análisis estadístico del número de inyecciones para la muestra total y para cada grupo28

Tabla 7. P-valor obtenido al realizar la comparación de la AV preinyección y el número de inyecciones entre los diferentes periodos para la muestra total y para cada grupo 29

Tabla 8. P-valor obtenido al realizar la comparación del número de inyecciones entre los distintos grupos.....29

ABREVIACIONES

DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
AV	Agudeza visual
OCT	Tomografía de coherencia óptica (del inglés Optical Coherence Tomography)
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
EPR	Epitelio pigmentario de la retina
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés Vascular Endothelial Growth Factor)
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (del inglés Food and Drug Administration)
PIO	Presión intraocular
PIGF	Factor de crecimiento placentario (del inglés Placental Growth Factor)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la agudeza visual en el momento del tratamiento (AV pretratamiento) puede ser un factor pronóstico del resultado obtenido tras el tratamiento en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) tratados con Eylea (Aflibercept).

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo compuesto por 131 ojos de 116 pacientes con DMAE húmeda de la Clínica Oftalmológica Miranza IOA de Madrid donde todos ellos fueron tratados con Eylea (Aflibercept). Los pacientes se dividieron en tres grupos según la agudeza visual que tenían antes de iniciar el tratamiento y se estudió su evolución durante un año (grupo 1: pacientes con AV comprendidas entre 0 y 0.25 logMAR, grupo 2: pacientes con AV comprendidas entre 0.25 y 0.75 logMAR y grupo 3: pacientes con AV comprendidas entre 0.75 y 1.3 logMAR). También se analizó la influencia del número de inyecciones en la AV de los pacientes.

Resultados: La edad media de los pacientes era de 76.44 ± 10.00 años. Se encontró que la AV media de los pacientes al finalizar el año del estudio es mejor que la AV media inicial, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En pacientes que partían de una peor AV (grupo 3) se observaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor < 0.05) entre la AV inicial y la AV final, al igual que en el grupo 2. En el grupo 1 (pacientes con mejor AV inicial) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (p-valor = 0.138) entre ambas agudezas visuales. Se observó que los pacientes con peor AV pretratamiento mejoraron más que los pacientes con mejor AV previa. La relación entre el número de inyecciones administradas a los pacientes y su AV previa al tratamiento fue estadísticamente significativa (p-valor < 0.05).

Conclusiones: En general, los pacientes tratados con Eylea mejoran su AV tras un año de tratamiento, siendo los pacientes con peor AV inicial los que más mejoran, por lo que la AV puede utilizarse como factor pronóstico en el tratamiento de la DMAE húmeda con Eylea. El número de inyecciones intravítreas del fármaco no influye en la mejora o el empeoramiento de la AV de los pacientes.

Palabras clave: Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), agudeza visual, anti-VEGF, Eylea.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate whether visual acuity at the time of treatment (pretreatment VA) can be a prognostic factor for the results obtained after treatment in patients with Age-Related Macular Degeneration (AMD) treated with Eylea (Aflibercept).

Material and method: A retrospective study was carried out consisting of 131 eyes of 116 patients with wet AMD at the Miranza IOA Ophthalmology Clinic in Madrid, where all of them were treated with Eylea (Aflibercept). The patients were divided into three groups according to the visual acuity before starting the treatment and their evolution was studied for one year (group 1: patients with VA between 0 and 0.25 logMAR, group 2: patients with VA between 0.25 and 0.75 logMAR and group 3: patients with VA between 0.75 and 1.3 logMAR). The influence of the number of injections in the VA of the patients was also analyzed.

Results: The mean age of the patients was 76.44 ± 10.00 years. The mean VA of the patients at the end of the study year was found to be better than the initial mean VA, being this difference statistically significant. In patients starting from a worse VA (group 3) statistically significant differences ($p\text{-value} < .05$) were observed between both visual acuities. Patients with worse pretreatment VA were observed to improve more than patients with better previous VA. The relationship between the number of injections and the pretreatment VA was statistically significant ($p\text{-value} < 0.05$).

Conclusions: Patients treated with Eylea improve their VA after one-year of treatment, with patients with worse initial VA improving the most, so VA can be used as a prognostic factor in the treatment of wet AMD with Eylea. The number of intravitreal injections of the drug does not influence the improvement or worsening of VA in patients.

Keywords: Age-Related Macular Degeneration (AMD), visual acuity, anti-VEGF, Eylea.

1. INTRODUCCIÓN

La mácula (Figura 1) es una zona pigmentada que se encuentra en el centro de la retina, ocupando aproximadamente el 5% del total de esta.^(1, 2) Además, es el área del globo ocular que contiene mayor concentración de conos y bastones, más de una capa de células ganglionares y mayor concentración de pigmento xantófilo, el cual le ofrece una coloración amarillenta (mácula lútea⁽³⁾). Es la responsable de la visión central o visión de precisión.

Anatómicamente, es un área oval circunscrita entre las arcadas vasculares temporales, que mide de tres a cuatro diámetros de disco (4.0 mm de ancho) y su centro es la fovea, la cual está localizada a dos diámetros de disco (3.0 mm) del borde temporal de la papila óptica.⁽³⁾

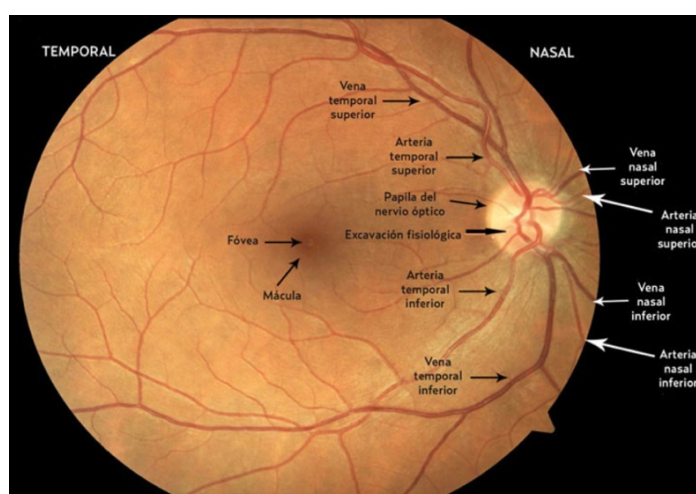


Figura 1. Estructuras del fondo de ojo.⁽⁴⁾

Una mácula normal es una zona avascular, de aspecto amarillento y con un reflejo central, la cual cumple importantes funciones⁽⁵⁾ como:

- Responsable de la visión central o visión de precisión.
- Distinguir los pequeños detalles.
- Nos permite diferenciar los colores.

Cualquier anomalía anatómica o vascular puede causar una distorsión o pérdida de la visión central.⁽³⁾

En cuanto a las diversas enfermedades que pueden afectar a la mácula comprometiendo seriamente la visión, en este trabajo nos vamos a centrar en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE).

La **Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)** es una patología ocular degenerativa y progresiva de la mácula o de la zona central de la retina, la cual está caracterizada por la aparición de drusas, las alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR), la atrofia geográfica del EPR y la coriocalilar y la aparición de neovasos⁽⁶⁾. Todas estas alteraciones provocan una pérdida progresiva de la visión central y del detalle. Además, es una patología con tendencia a ser bilateral, pero el grado de afectación de cada ojo puede ser asimétrico.

Se trata de la principal causa de ceguera en personas de 50 años o más en los países desarrollados.⁽⁷⁾ Su prevalencia es del 30% en pacientes mayores de 70 años, aumentando con la edad. En España, la DMAE afecta a unas 700.000 personas (1,5% de la población actual) y será, de las patologías que pueden desembocar en ceguera, la que más crecerá en los próximos años. Actualmente, la prevalencia en mayores de 50 años en España es del 5,3%.⁽⁸⁾

En cuanto a los síntomas, la DMAE no produce dolor ni ningún otro tipo de molestia, la única afectación que se produce es una pérdida central de la visión por lo que los pacientes no son conscientes de que la sufren hasta que la pérdida de visión es evidente. Puede considerarse como una patología muy invalidante debido a que, aunque la visión periférica se conserva, origina dificultades a la hora de reconocer rostros, leer, escribir, ver la televisión, andar y/o realizar diferentes tareas en las que se requiere precisión.⁽⁹⁾

1.1. Tipos de DMAE

Existen diferentes clasificaciones de la DMAE, como la clasificación del sistema Wisconsin, la clasificación internacional y la clasificación de AREDS, pero todas ellas coinciden en que existen dos grandes grupos de esta patología, la DMAE seca o atrófica y la DMAE húmeda o neovascular,⁽⁸⁾ cuya diferencia principal es la aparición o no de neovasos y el desarrollo de edemas maculares.

1.1.1. DMAE seca o atrófica:

La DMAE seca se trata de un proceso degenerativo lento y progresivo que altera la porción más externa de la retina, la membrana de Bruch y la coriocalilar y afecta al 80-90% del total de los casos de DMAE.⁽¹⁰⁾ Esta forma de DMAE se caracteriza por la pérdida de agudeza visual debido a la aparición de drusas (acumulación de material extracelular bajo el EPR), una desaparición progresiva del EPR con hiperpigmentación (Figura 2) y zonas de atrofia geográfica del EPR (áreas de ausencia de EPR) que van creciendo lentamente.⁽⁶⁾ El estadio final de este proceso se denomina atrofia geográfica

donde se produce una pérdida de la retina neurosensorial externa, el EPR y la membrana coriocapilar sin que exista un desprendimiento de la retina.⁽¹¹⁾



Figura 2. Alteraciones pigmentarias en DMAE seca.⁽¹²⁾

El síntoma más común al inicio de la degeneración macular seca es tener la vista un poco borrosa, por lo tanto, los pacientes suelen indicar que tienen problemas para reconocer los rostros de las personas.

Actualmente, esta forma de DMAE no tiene tratamiento efectivo que evite el riesgo de progresión. De momento, lo único que puede contribuir a ralentizar este tipo de DMAE es la prescripción de determinados suplementos vitamínicos antioxidantes por parte del oftalmólogo con el fin de ayudar a proteger la retina.⁽¹³⁾

El estudio AREDS demostró en 2001 que dosis elevadas de vitamina C, vitamina E, beta-carotenos y zinc disminuyen en un 25% el riesgo de progresión de la DMAE a formas avanzadas⁽¹⁴⁾ y en el estudio AREDS 2 se demostró que se podían conseguir mejores resultados sustituyendo el beta-caroteno por 10 mg de luteína y 2mg de zeaxantina.^(15, 16)

1.1.2. DMAE húmeda, exudativa o neovascular:

De los dos tipos de DMAE, la húmeda es la menos prevalente, pero tiene una progresión mucho más rápida que en su forma seca y se caracteriza por el crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos y paredes muy delgadas que acaban filtrando fluidos y sangre a la mácula (Figura 3). Además, en esta forma de DMAE pueden aparecer membranas neovasculares subretinianas o subepiteliales, desprendimientos del epitelio pigmentario, hemorragias subretinianas, cicatrices gliales epiterretinianas, intrarretinianas o subretinianas que pueden asociarse a depósitos de fibrina y exudación lipídica (depósitos extracelulares de lípidos entre la capa plexiforme externa y la capa nuclear interna de la retina) en relación con las manifestaciones descritas.⁽¹⁾

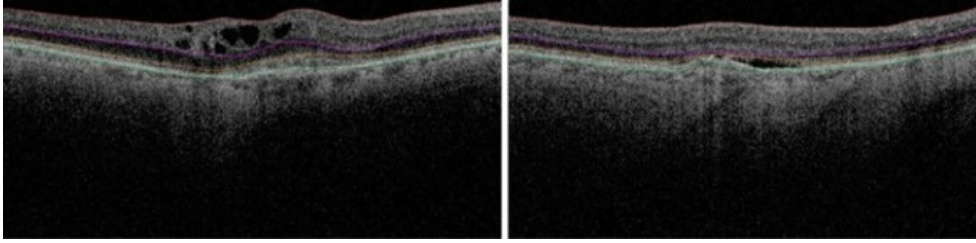


Figura 3. Fluido subretinal o intraretinal.⁽¹¹⁾

Uno de los principales síntomas que presentan los pacientes con DMAE es la gran dificultad para leer, realizar tareas de precisión, conducir o escribir debido a que pierden progresivamente la visión central.⁽¹⁷⁾

La DMAE húmeda requiere de un tratamiento inmediato con el fin de evitar que se destruya la visión central de manera irreversible en un tiempo relativamente corto.⁽¹⁷⁾ En los inicios, los tratamientos para este tipo de DMAE fueron la radioterapia, la fotocoagulación con láser o incluso la cirugía, pero los resultados obtenidos no pusieron de manifiesto efectos beneficiosos consistentes para los pacientes.

Actualmente, el tratamiento más eficaz de la DMAE húmeda son las inyecciones intraoculares o intravítreas de fármacos anti factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) que se administran directamente en el interior del ojo, concretamente, en el vítreo con el fin de impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos.⁽¹³⁾ Estos fármacos antiangiogénicos bloquean una proteína llamada VEGF que está presente en cantidades desproporcionadas cuando se dan algunas enfermedades oculares en las que aparecen nuevos vasos sanguíneos anormales (neovasos),⁽⁸⁾ permitiendo frenar la enfermedad y lograr que la mayoría de pacientes puedan mantener e incluso recuperar la visión.⁽¹³⁾

El proceso de inyección se lleva a cabo en el quirófano y se utiliza anestesia tópica. Se trata de un procedimiento habitualmente rápido, sin dolor y produce pocas molestias después.

1.2. Pruebas diagnósticas

Además, de las pruebas de diagnóstico básicas (historia clínica, agudeza visual y biomicroscopía) para la detección de cualquier patología ocular, existen una serie de pruebas⁽⁵⁾ más específicas para realizar un diagnóstico más preciso de la DMAE:

§ **Medida de la AV:** En la DMAE se manifiesta una disminución de la AV central, lenta y progresiva en la forma seca y rápida en la húmeda. La disminución de la agudeza visual suele ser bilateral, pero puede producirse de forma monocular y pasar desapercibido para el paciente dando lugar a un diagnóstico más tardío, por este

motivo es importante realizar revisiones oftalmológicas periódicas en los grupos de riesgo de padecer esta enfermedad.⁽¹⁹⁾

- § **Test de la rejilla de Amsler:** En ocasiones, la pérdida de AV va asociada a una alteración denominada metamorfopsia, que consiste en ver distorsionadas las líneas rectas (Figura 4). Para evaluar la presencia de este síntoma es conveniente utilizar la rejilla de Amsler blanca con el fondo negro.

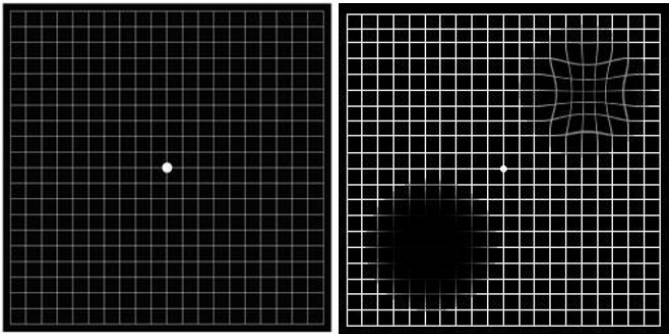


Figura 4. Rejilla de Amsler normal y en un paciente con DMAE.⁽¹²⁾

- § **Exploración del fondo de ojo:** Otra forma de ver los signos clínicos de la DMAE, como drusas, hemorragias y neovasos, es la retinografía.⁽²⁰⁾ Estos signos clínicos también se pueden observar mediante la oftalmoscopia o la lámpara de hendidura con una lente de elevada potencia positiva, aunque estas pruebas no dejan ningún registro.
- § **Tomografía de coherencia óptica (OCT):** Se trata de una prueba rápida y no invasiva que puede realizarse sin necesidad de midriáticos,⁽¹⁹⁾ por lo tanto, es la prueba más utilizada en el diagnóstico de la DMAE, así como de otras patologías retinianas (Figura 5). Diversos estudios han demostrado su eficacia en el diagnóstico precoz de esta patología⁽²¹⁻²⁴⁾ debido a que muestra con precisión la localización y la naturaleza de los cambios en la retina y en las estructuras adyacentes y permite detectar la presencia de líquido y/o tejido intra y subretiniano de nueva formación.⁽¹¹⁾

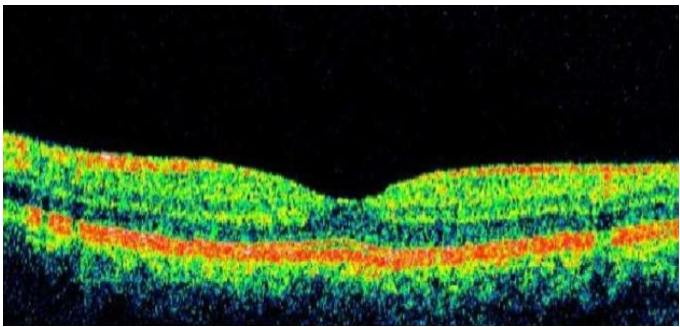


Figura 5. OCT normal.⁽¹¹⁾

Tanto la OCT de dominio espectral como la angiografía por coherencia óptica (Angio-OCT) han sido utilizadas para identificar edemas y lesiones no exudativas bajo el epitelio pigmentario de la retina. Esta identificación también puede realizarse, de forma más invasiva, con la angiografía con fluoresceína.⁽²¹⁾ La OCT permite identificar los signos subclínicos antes de que el paciente note los síntomas de la enfermedad, permitiendo un diagnóstico precoz y una mejor esperanza para el paciente.⁽²³⁾

§ **Microperimetría:** Varios estudios han demostrado una correlación entre la imagen de la morfología de la retina dada por la OCT y el decrecimiento de la sensibilidad retiniana medido con microperimetría. En estos estudios se observó que las zonas de la retina que aparecían atrofiadas en la OCT eran las mismas en las que la microperimetría detectaba una menor sensibilidad.^(22, 25, 26) Esta disminución de la sensibilidad retiniana se sitúa en zonas de la retina con presencia de drusas y en los bordes de las zonas de atrofia geográfica.⁽²⁷⁾

En las figuras 6 y 7 aparecen las imágenes dadas por las pruebas diagnósticas nombradas en este apartado en DMAE seca y DME húmeda avanzadas.

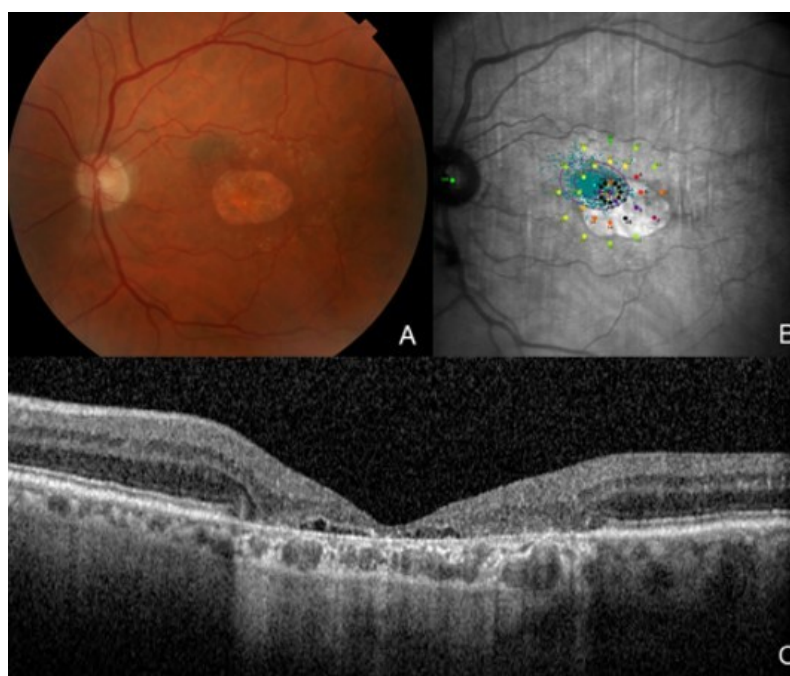


Figura 6. Imagen de una retinografía (A), una microperimetría MAIA (B) y una OCT de dominio espectral (C) de un ojo izquierdo con DMAE seca avanzada.⁽²²⁾

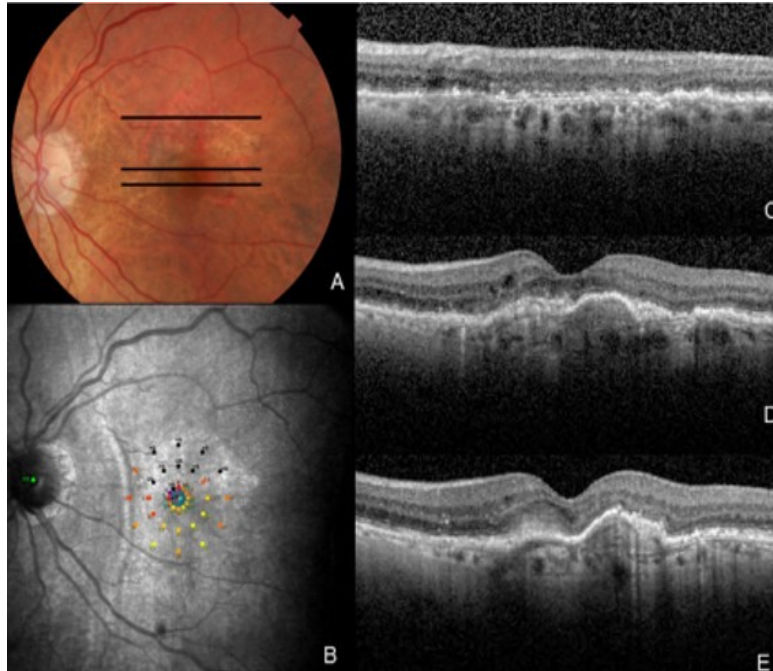


Figura 7. Imagen de una retinografía (A), una microperimetría MAIA (B) y diferentes cortes de una OCT de dominio espectral (C, D, E) de un ojo izquierdo con DMAE húmeda avanzada.⁽²²⁾

1.3. Factores de riesgo

Actualmente no se conoce con exactitud la etiología de la DMAE, únicamente se conoce que es una enfermedad de origen multifactorial en la que influyen algunos factores de riesgo⁽⁹⁾ como pueden ser:

- § **Edad:** Es el factor de riesgo más importante. En estudios recientes,⁽²⁸⁾ se muestra un claro incremento de la prevalencia de la DMAE conforme aumenta la edad del paciente.
- § **Sexo:** Hay controversia en cuanto a la prevalencia por sexos, mientras algunos artículos aseguran que la afectación es mayor en mujeres que en hombres, ⁽²⁹⁻³¹⁾ otros no han encontrado relación entre la prevalencia de la DMAE y el sexo del paciente.⁽³²⁻³⁴⁾
- § **Predisposición genética:** La predisposición genética juega un papel importante en el desarrollo de la DMAE. Se han encontrado variaciones en 34 loci (posición fija de un gen) asociadas a esta patología.⁽³⁵⁾
- § **Etnia:** Los sujetos de raza negra tienen menor riesgo de padecer DMAE que los sujetos de raza blanca,⁽³⁶⁾ lo cual puede deberse a la cantidad de melanina, que tiene un papel protector en los procesos oxidativos retinianos.⁽³⁷⁾

§ **Tabaco:** Los pacientes fumadores tienen un mayor riesgo de padecer DMAE que los no fumadores, este riesgo aumenta cuanto mayor y más prolongado en el tiempo sea el consumo de tabaco, esto se debe a la toxicidad del humo. Después de 20 años de haber dejado de fumar, el riesgo de padecer DMAE disminuye considerablemente.^(32, 38, 39)

También influyen en el desarrollo de la Degeneración Macular otras patologías como la obesidad, el colesterol alto, la hipertensión arterial, la diabetes u otras enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, en el desarrollo de la DMAE puede jugar un papel importante el déficit de antioxidantes en la dieta, la exposición directa y prolongada al sol o ciertas condiciones oculares como la hipermetropía o la cirugía de cataratas.⁽⁹⁾

1.4. Tratamientos para la DMAE húmeda

El principal tratamiento para la DMAE húmeda es la inyección intravítrea de fármacos anti-VEGF, que inhiben la acción del factor de crecimiento endotelial vascular, una proteína involucrada en la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) que se activa cuando es necesaria una mayor cantidad de oxígeno, es decir, los fármacos anti-VEGF evitan la neovascularización y sus consecuencias.^(40, 41)

Los fármacos anti-VEGF más utilizados son:

§ **Avastin (Bevacizumab):** Ha sido aprobado por la FDA como un inhibidor del crecimiento de los vasos sanguíneos para tratar el cáncer colorrectal metastásico. Por lo tanto, no es un fármaco aprobado para el uso intraocular, ni para el tratamiento de la DMAE húmeda; sin embargo, resultados de varios estudios muestran que dicho fármaco puede aportar un beneficio más próximo a los resultados obtenidos con el Ranibizumab y se sigue utilizando en la práctica clínica como uso fuera de indicación.⁽⁴²⁾

§ **Lucentis (Ranibizumab):** Este fármaco fue aprobado en 2006, su función se basa en la inhibición la actividad del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Es un fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A y específicamente desarrollado para uso ocular.⁽¹⁸⁾ Los efectos secundarios más comunes son las hemorragias conjuntivales, midesopsias, dolor ocular, inflamación del ojo, raramente se produce desprendimiento de retina, desgarros retinianos, aumento de la PIO y catarata.

§ **Eylea (Aflibercept):** Este fármaco fue aprobado para uso intraocular por la FDA en 2011. Se trata de una proteína modificada genéticamente que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A) y al factor de crecimiento placentario

(PIGF) debido a que estos dos factores intervienen en la estimulación del crecimiento anormal de los vasos sanguíneos en los pacientes con DMAE.⁽⁴⁸⁾

Los tres fármacos han sido comparados en varias ocasiones a lo largo de diferentes estudios y se ha llegado a la conclusión de que los tres son igualmente seguros para la salud sistémica. Además, los tres son eficaces, bien tolerados y pueden prescribirse de forma segura para un gran grupo de patologías del polo posterior del globo ocular.⁽⁴³⁾ Las diferencias entre los tres fármacos pueden observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre los tres fármacos utilizados en el tratamiento de la DMAE húmeda.

Fármaco	Año de aprobación	Qué es	Aplicación
Avastin (Bevacizumab)	2008	Inhibidor del crecimiento de los vasos sanguíneos	Tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico (fuera de indicación para tratar enfermedades retinianas)
Lucentis (Ranibizumab)	2006	Fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A	Específicamente diseñado para uso ocular
Eylea (Aflibercept)	2011	Proteína modificada genéticamente que se une al VEGF-A y al PIGF	Diseñado para uso ocular

Se ha demostrado que los pacientes con DMAE neovascular que no responden a los tratamientos de Bevacizumab y/o de Ranibizumab mejoran su AV y reducen el espesor macular cuando son tratados con Aflibercept, además de necesitar inyecciones del medicamento con menos frecuencia.⁽⁴⁴⁾



Figura 8. Proceso de inyecciones intravítreas.⁽⁴⁵⁾

Si la preparación de la consulta o el quirófano es adecuada y se sigue un buen tratamiento, el riesgo de inyección o complicaciones es extremadamente bajo (Figura 8). Sin embargo, alguno de los efectos secundarios⁽⁴⁶⁾ que nos podemos encontrar son:

- Enrojecimiento del ojo.
- Mucha sensibilidad a la luz.
- Dolor en los ojos.
- Cambios en la visión (borrosidad y ver imágenes dobles).
- Resequedad o picazón ocular.
- Sensación de cuerpo extraño en el ojo.

Se ha diseñado un nuevo dispositivo para el tratamiento de la DMAE mediante el cual se libera Ranibizumab concentrado de forma sostenida en el ojo. Se trata de un pequeño depósito lleno del medicamento que se implanta en el ojo.⁽⁴⁷⁾

También puede tratarse la DMAE con terapia fotodinámica utilizando un láser rojo de baja energía que activa un fotosensibilizador intravascular produciendo una especie reactiva de oxígeno que activa la citotoxicidad de las células dando lugar a su muerte.⁽⁴⁸⁾

⁴⁹⁾ Con esta terapia paliativa se estabilizan los vasos sanguíneos con fugas, pero no evita que se sigan formando neovasos.⁽⁴⁹⁾

Otro posible tratamiento es la fotocoagulación láser térmica que, mediante un láser de argón, elimina los vasos y las lesiones extrafoveales.⁽⁴⁹⁾

Además, se está investigando la posibilidad de sustituir el epitelio pigmentado dañado por células nuevas derivadas de células madre diferenciadas in vitro.^(50, 51) Este proceso podría ralentizar la progresión de la DMAE y lograr una mejora en la AV y en la fijación del paciente.⁽⁵²⁾ Las células pueden trasplantarse en el espacio subretiniano como células en suspensión o de forma que imiten la membrana de Bruch.

2. HIPÓTESIS DEL PROYECTO

La agudeza visual pretratamiento con inyecciones del fármaco Eylea (Aflibercept) puede ser un factor pronóstico para el desarrollo de la enfermedad.

3. OBJETIVOS DEL PROYECTO

3.1. Objetivo principal

El objetivo de este trabajo es, a través del seguimiento de pacientes que durante un año han sido tratados de su DMAE con el fármaco Eylea (Aflibercept), poder estimar si la agudeza visual en el momento del tratamiento puede ser un factor predictivo o pronóstico del resultado que se puede obtener tras el tratamiento.

3.2. Objetivos secundarios

- Comparar los cambios de AV logMAR que se producen en el grupo 1 formado por pacientes con AV logMAR preinyecciones entre 0 y 0.25 a lo largo del tratamiento con Eylea (Aflibercept).
- Comparar los cambios de AV logMAR que se producen en el grupo 2 formado por pacientes con AV logMAR preinyecciones entre 0.25 y 0.75 a lo largo del tratamiento con Eylea (Aflibercept).
- Comparar los cambios de AV logMAR que se producen en el grupo 3 formado por pacientes con AV logMAR preinyecciones entre 0.75 y 1.3 a lo largo del tratamiento con Eylea (Aflibercept).
- Evaluar los cambios de AV logMAR al comparar los grupos entre sí en función de la AV logMAR pretratamiento que tenían los pacientes.
- Comparar el número de inyecciones realizadas cada 3 meses durante el tratamiento en función de la AV logMAR pretratamiento que tenía el paciente.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional donde se incluyeron pacientes a los que se les había tratado con Eylea (Aflibercept) para el tratamiento de la DMAE húmeda con un seguimiento mínimo de 12 meses.

4.1. Obtención de historias clínicas

Para poder realizar este estudio se han revisado los historiales clínicos facilitados por la Clínica Oftalmológica Miranza IOA (C/Galileo,104, 28003 Madrid) a partir de las cuales de cada paciente se han extraído los datos necesarios para la realización del estudio que se explican en el apartado siguiente. Este estudio se llevó a cabo cumpliendo con la Declaración de Helsinki⁽⁵³⁾ de la Asamblea Médica Mundial que recoge los principios éticos de las investigaciones médicas en seres humanos y se obtuvo la aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (Código: 20/728-O_M_OD_TFM).

4.2. Sujetos

La selección de los sujetos incluidos en el estudio se realizó en Clínica Oftalmológica Miranza IOA de Madrid accediendo a la base de datos de los pacientes, revisando su historia ocular y comprobando si cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Por un lado, los criterios de inclusión para poder participar en este estudio fueron:

- Pacientes con DMAE húmeda tratados con Eylea (Aflibercept).
- Tener seguimiento de las inyecciones intravítreas durante, al menos, 12 meses.
- Pacientes sometidos a otra cirugía ocular o no sin ninguna incidencia antes o durante el tratamiento.

Además, hay que tener en cuenta también los criterios de exclusión para la selección de los pacientes que son:

- No padecer DMAE húmeda.
- No haber sido tratado exclusivamente con Eylea (Aflibercept).
- Pacientes con alguna complicación durante la cirugía o postoperatorio.

Los pacientes incluidos en el estudio se examinaron en la clínica entre los años 2014 y 2019. Estos pacientes no debieron firmar el consentimiento informado, pues el Comité de Ética dio una exención al tratarse de historiales antiguos.

Teniendo en cuenta la variable de AV en unidades logMAR previa al inicio del tratamiento de cada sujeto se dividió la muestra de ojos totales estudiada en tres grupos diferentes:

- § En el grupo 1 se incluyeron 49 ojos que tenían una AV logMAR entre 0 y 0.25.
- § En el grupo 2 se incluyeron 50 ojos que tenían una AV logMAR entre 0.25 y 0.75.
- § En el grupo 3 se incluyeron 32 ojos que tenían una AV logMAR entre 0.75 y 1.3.

4.3. Variable principal y secundarias de evaluación

Las variables de estudio fueron las siguientes:

- Se evaluó la AV LogMAR previa al inicio del tratamiento una vez que se había diagnosticado la DMAE húmeda y posteriormente, se realizó un seguimiento de la evolución de la AV LogMAR a los 3 meses, 6 meses y 12 meses tras el tratamiento.
- Se registró el número de tratamientos realizados con Eylea (Aflibercept) entre cada una de las revisiones donde se mida la AV LogMAR.

4.4. Inyecciones intravítreas con Eylea (Aflibercept)

El fármaco Aflibercept (comercializado como Eylea por Bayer) fue aprobado para su uso intraocular por la FDA en noviembre de 2011 y por la EMEA en noviembre de 2012. Se trata de un fármaco anti-VEGF conocido como una proteína de fusión recombinante que consta de dos porciones de dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana.⁽⁵⁴⁾

Aflibercept ejerce como un receptor soluble que se une al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y al PIGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de impedir la unión y activación de estos receptores para el VEGF.⁽⁵⁴⁾

Los efectos adversos más frecuentes de Eylea son hemorragia conjuntival, disminución de la visión, dolor ocular, desprendimiento del vítreo, cataratas, moscas flotando en el humor vítreo y un aumento de la PIO. Por otro lado, los efectos adversos graves relacionados con la inyección son ceguera, endoftalmitis, cataratas, PIO elevada, hemorragia vítrea y desprendimiento de vítreo o retina.⁽⁵⁵⁾

Es importante destacar que Eylea no se debe usar en pacientes que hayan padecido infecciones oculares o perioculares, ni en pacientes con una inflamación grave en el interior del ojo.⁽⁵⁵⁾

Por otro lado, el Aflibercept se utiliza también para tratar otras enfermedades oculares como edema macular producido tras la oclusión de venas de la retina, edema macular diabético, retinopatía diabética y neovascularización coroidea miópica.^(47,48)

4.5. Proceso de inyecciones intravítreas con Eylea (Aflibercept)

Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes de la Clínica Oftalmológica Miranza IOA, por lo tanto, vamos a centrarnos en el procedimiento que se sigue en la dicha clínica para la realización de las inyecciones intravítreas:

- 1) En este caso, las inyecciones se realizan en el quirófano.
- 2) Antes de entrar al quirófano, al paciente le son administradas tres gotas de anestesia tópica en el ojo a tratar.
- 3) Una vez en el quirófano, el paciente se tumba en un sillón reclinable, que se posicionará de forma horizontal, quedando el paciente en posición de decúbito supino.
- 4) Se limpia el ojo del paciente con povidona yodada (Betadine) prestando especial atención a las pestañas, pues son la principal fuente de infección.
- 5) Se instila una gota de anestesia tópica y se coloca el blefaróstato (Figura 9).
- 6) Una vez preparado el ojo, el paciente mira hacia arriba, donde está situado el oftalmólogo, y se le inyecta el fármaco en la conjuntiva bulbar inferior, tras ello se le vuelve a administrar povidona yodada (Betadine diluido).

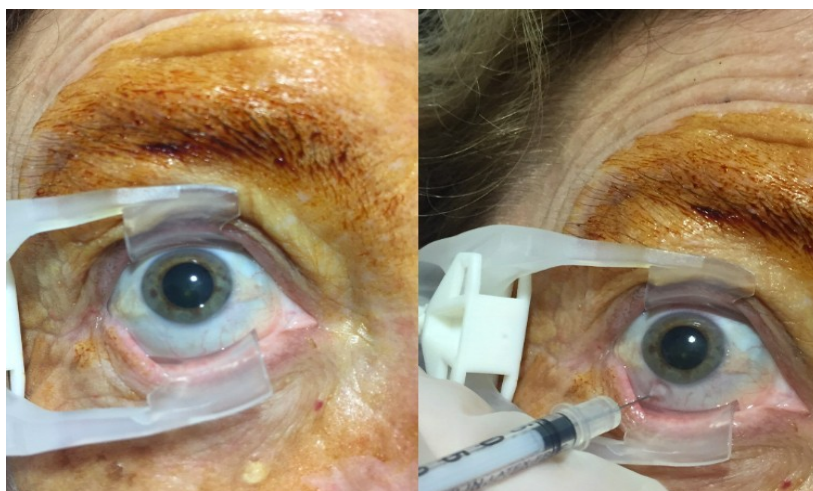


Figura 9. Separación de párpados mediante un blefaróstato e introducción de la aguja.⁽⁴³⁾

- 7) Una vez terminada la intervención, el paciente se levanta y se le entrega un documento con la información y las recomendaciones pertinentes. Al ser un proceso rápido, indoloro y sin efectos secundarios, el paciente puede irse en ese momento sin necesidad de esperar.

El postratamiento no es doloroso ni requiere un cuidado especial, salvo ponerse colirio antibiótico durante unos días. El número de inyecciones dependerán de las

pautas indicadas por el especialista según cada caso, pero normalmente separadas un mes cada una de ellas.

4.6. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realiza utilizando el software estadístico SPSS IBM Statistics versión 25 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, Chicago) donde se introducen los datos de las variables obtenidas previamente como son: el número de historia, edad que tenía el paciente en la primera inyección de Eylea (Aflibercept), sexo, ojo en el que se realiza la inyección, AV preinyección, número de inyecciones y AV en cada uno de los tiempos estipulados en el estudio (3 meses).

Antes de comenzar con el análisis de los datos, se realiza un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas citadas en el párrafo anterior, para las cuales se analizan las principales medidas de dispersión como la media, la desviación estándar y los valores máximos y mínimos. Seguidamente, se hace un contraste de bondad de ajuste con el test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks dependiendo del número de pacientes analizados en cada caso con el fin de comprobar si los resultados siguen una distribución normal o no.

Cuando se comparan dos muestras relacionadas si ambas muestras son paramétricas se utiliza el test t-student unimuestral mientras que si las muestras se consideran no paramétricas se utiliza el test de Wilcoxon unimuestral. Sin embargo, al comparar dos muestras independientes si ambas muestras son paramétricas se utiliza el test t-student dos muestras, pero si las muestras se consideran no paramétricas se utiliza el test de Wilcoxon-Mann-Whitney.

En todos los análisis estadísticos realizados se empleó un nivel de significación del 5% para comprobar si la diferencia era estadísticamente significativa.

5. RESULTADOS

En el estudio fueron incluidos 131 ojos de 116 pacientes, que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, con edades comprendidas entre los 51 y los 96 años, siendo la media de edad de 76.44 ± 10.00 años. De la muestra total analizada en nuestro estudio, 72 eran mujeres (62.07%) y 44 eran hombres (37.93%). De los 131 ojos analizados, 70 son ojos izquierdos (53.44%) y 61 son ojos derechos (46.56%).

Por otro lado, podemos destacar que 83 ojos incluidos en este estudio (63.36%) no fueron operados de cataratas en ningún momento de su historia clínica, 40 ojos (30.53%) fueron operados de cataratas antes de comenzar con el tratamiento con Eylea

(Aflibercept) y 8 ojos (6.11%) fueron operados durante ese año. Uno de los ojos no operados de cataratas fue sometido a un trasplante de córnea antes de comenzar el tratamiento.

Todos estos pacientes fueron examinados desde el año 2014 hasta el año 2019 y las agudezas visuales de los pacientes están comprendidas entre 1.3 y 0 unidades logMAR, siendo la media de 0.47 ± 0.40 unidades logMAR (Tabla 2):

Tabla 2. Datos sociodemográficos de la población de estudio

VARIABLES		PACIENTES (N = 116)
Sexo, n (%)	Hombres, n (%)	44 (37.93)
	Mujeres, n (%)	72 (62.07)
Edad media (años) 1º inyección Eylea DE		76.44± 10.08

De la muestra de ojos totales estudiada (N=131), el 36.64% de los ojos pertenecen al grupo 1, el 38.93% de los ojos pertenecen al grupo 2 y el 24.43% de los ojos pertenecen al grupo 3 (Figura 10).

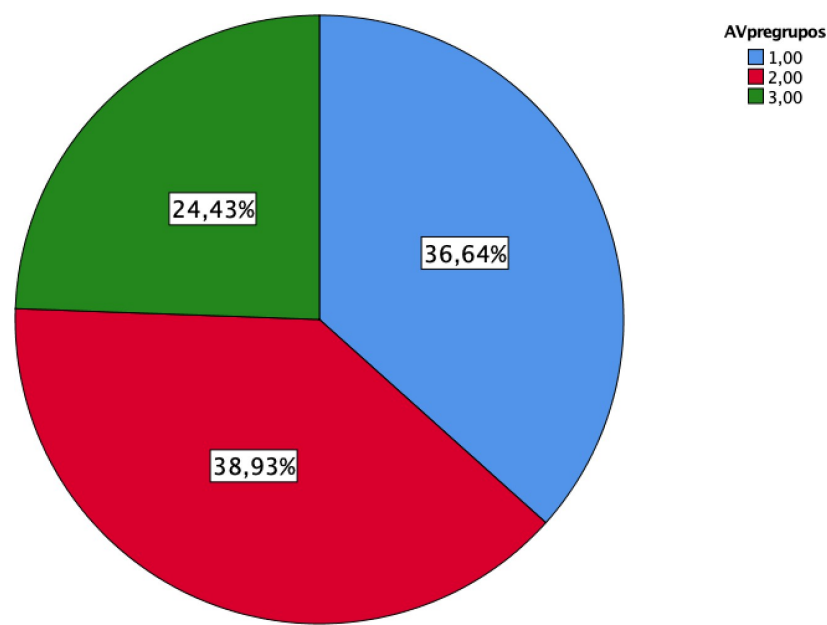


Figura 10. Porcentaje de ojos incluidos en cada grupos según la AV LogMAR.

A continuación, podemos observar los resultados del análisis estadístico sobre la AV logMAR en los distintos meses del estudio para la muestra total y para los diferentes grupos de pacientes según su AV inicial. En la figura 11 podemos observar que el grupo 1, formado por los pacientes con menor AV media antes del tratamiento, presentan una AV media mayor tras los 12 meses de tratamiento, al contrario de lo que ocurre con el grupo 2 y 3 de pacientes. También puede observarse que la media de AV del total de los pacientes es menor al finalizar el tratamiento que antes de comenzarlo (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis descriptivo de la AV logMAR preinyección y la AV logMAR cada mes del tratamiento para la muestra total y para cada grupo

AV logMAR	Avpre	AV 3m	AV 6m	AV 9m	AV 12m
Muestra total (N=131)	0.47±0.40 (0, 1.3)	0.38±0.38 (0, 1.3)	0.40±0,38 (0, 1.3)	0.46±0.43 (0, 1.8)	0.42±0.41 (0, 1.3)
Muestra grupo 1 (N=49)	0.10 ± 0.09 (0, 0.25)	0.14 ± 0.22 (0, 1)	0.17 ± 0.27 (0, 1)	0.27 ± 0.37 (0, 1)	0.22 ± 0.33 (0, 1)
Muestra grupo 2 (N=50)	0.45 ± 0.15 (0.30, 0.70)	0.39 ± 0.31 (0.05, 1.3)	0.41 ± 0.31 (0.05, 1.3)	0.37 ± 0.33 (0, 1.3)	0.38 ± 0.32 (0, 1.3)
Muestra grupo 3 (N=32)	1.08 ± 0.16 (0.80, 1.3)	0.72 ± 0.41 (0.04, 1.3)	0.76 ± 0.36 (0.05, 1.3)	0.87 ± 0.39 (0.05, 1.8)	0.80 ± 0.39 (0, 1.3)

En la figura 11 se puede observar de forma más detallada cuál es el porcentaje de pacientes que mejora su AV logMAR tras los 12 meses de tratamiento con Eylea. En ella podemos observar que el 53.4% del total de los pacientes incluidos en el estudio mejoran su AV tras el tratamiento, el 15.3% mantienen su AV tras 12 meses de tratamiento y el 31.3% de los pacientes sufre una disminución de su AV (Figura 11).

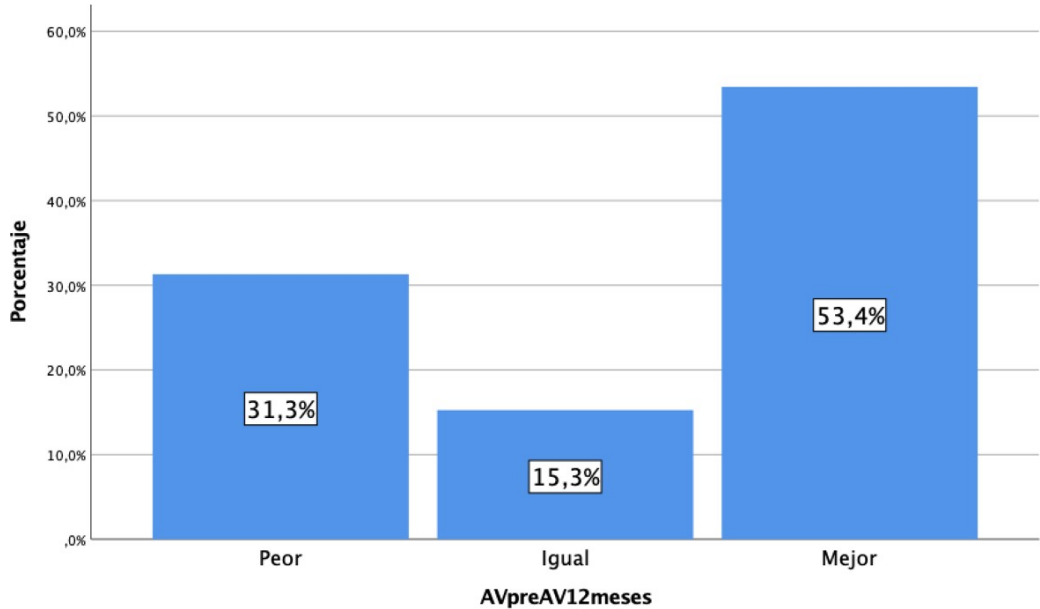


Figura 11. Porcentaje de ojos que mejoran, empeoran y mantienen su AV al finalizar el año de tratamiento.

Si observamos (figura 12) como varía la AV logMAR en función de la AV que tenía el paciente al inicio del tratamiento, es decir, en función del grupo al que pertenece podemos observar que:

- De todos los pacientes pertenecientes al grupo 1, que son los que inicialmente tenían una menor AV, se observa que el 35.4% de los pacientes mejoran su AV tras los 12 meses de tratamiento, el 22.9% mantienen su AV inicial al final del tratamiento y un 41.7% de los pacientes presenta una peor AV tras los 12 meses de tratamiento.
- De todos los pacientes pertenecientes al grupo 2 observamos que el 62.7% de los pacientes mejoran su AV tras los 12 meses de tratamiento, el 11.8% mantienen su AV inicial al final del tratamiento y un 25.5% de los pacientes presenta una peor AV tras los 12 meses de tratamiento.
- De todos los pacientes pertenecientes al grupo 3 observamos que el 65.6% de los pacientes mejoran su AV tras los 12 meses de tratamiento, el 9.4% mantienen su AV inicial al final del tratamiento y un 25.0% de los pacientes presenta una peor AV tras los 12 meses de tratamiento.

De esta figura se puede concluir que el mayor porcentaje de mejora se produce en los pacientes que partían de una AV peor (grupo 3), mientras que los pacientes que tenían mejor AV de partida (grupo 1) son los que más empeoran (Figura 12).

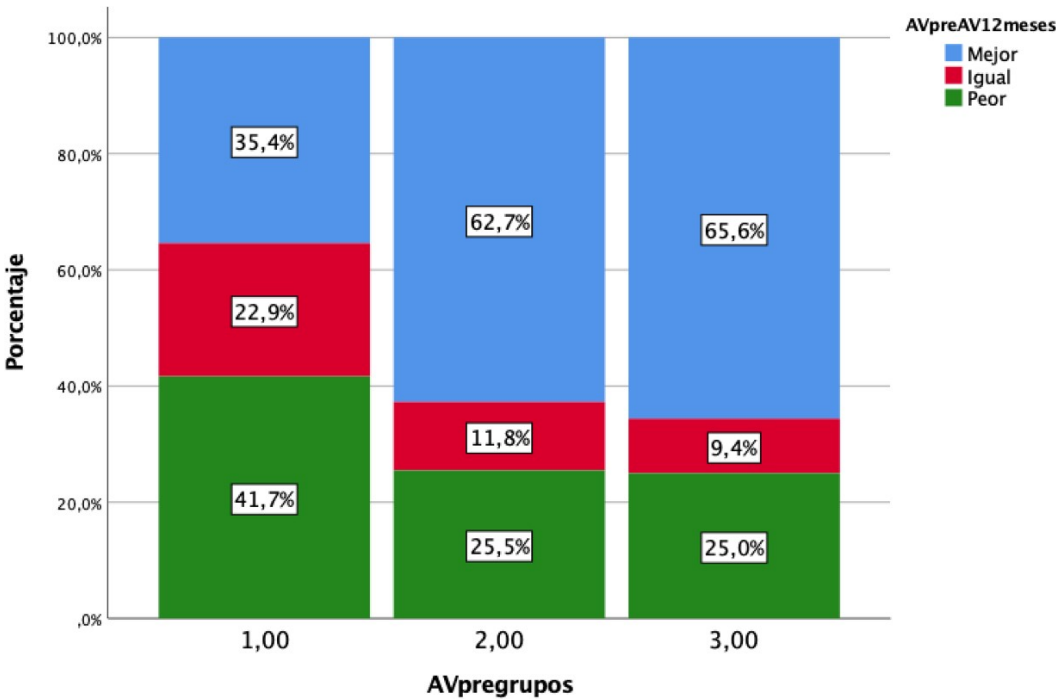


Figura 12. Porcentaje de ojos que mejoran, empeoran y mantienen su AV al finalizar el año de tratamiento por grupos.

Al comparar la AV logMAR previa al tratamiento con la AV obtenida en las diferentes revisiones realizadas, se observa que en el grupo 3, los que parten de una peor AV, hay diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor} < 0.05$) entre la AV previa y la AV de las revisiones posteriores. No se observan diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor} > 0.05$) entre las AV visuales del grupo 1, formado por pacientes que parten una menor AV. Para el grupo 2, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor} = 0.138$) entre la AV previa y la AV a los seis meses de comenzar el tratamiento, sí se observan para el resto de las revisiones (Tabla 4).

Tabla 4. P-valor obtenido al realizar la comparación de las AV entre la AV preinyección y la AV en los distintos meses del tratamiento para la muestra total y para cada grupo

P-valor	AVpre – 3m	AVpre – 6m	AVpre – 9m	AVpre – 12m
Muestra total (N=131)	<0.001	0.004	0.117	0.015
Muestra grupo 1 (N=49)	0.991	0.410	0.021	0.131
Muestra grupo 2 (N=50)	0.012	0.138	0.037	0.031
Muestra grupo 3 (N=32)	<0.001	<0.001	0.007	0.001

Si comparamos la AV logMAR en los distintos meses del tratamiento entre los grupos de pacientes realizados según su AV preinyección se observa que existen diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor} < 0.05$) entre los grupos en todos los meses del tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. P-valor obtenido al realizar la comparación de las AV en los distintos grupos

	Grupo 1 – Grupo 2	Grupo 2 – Grupo 3	Grupo 1 – Grupo 3
P-valor (AV 3m)	<0.001	<0.001	<0.001
P-valor (AV 6m)	<0.001	<0.001	<0.001
P-valor (AV 9m)	0.001	<0.001	<0.001
P-valor (AV 12m)	<0.001	<0.001	<0.001

A continuación, podemos observar los resultados del análisis estadístico sobre el número de inyecciones de Eylea realizadas durante los 12 meses de estudio para la muestra total y para los diferentes grupos de pacientes según su AV inicial. En ella, podemos observar que a medida que avanzan los meses existe una menor constancia a la hora de realizar o acudir a la consulta para que se le realice el tratamiento siendo esto más llamativo en el grupo 2 y 3 de pacientes (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis estadístico del número de inyecciones para la muestra total y para cada grupo

Nº inyecciones	1º inyección – 3 meses	3 meses – 6 meses	6 meses – 9 meses	9 meses – 12 meses
Muestra total (N=131)	2.09 ± 0,97 (0, 4)	0.82 ± 0.78 (0, 3)	0.71 ± 0,66 (0, 2)	0.73 ± 0.80 (0, 3)
Muestra grupo 1 N=49	0.90 ± 1.09 (0, 3)	0.84 ± 0.84 (0, 2)	0.73 ± 0.70 (0, 2)	0.76 ± 0.86 (0, 3)
Muestra grupo 2 N=50	2.28 ± 0.88 (1, 4)	0.84 ± 0.84 (0, 3)	0.76 ± 0.59 (0, 2)	0.90 ± 0,79 (0, 2)
Muestra grupo 3 N=32	2.09 ± 0.89 (1, 3)	0.75 ± 0.80 (0, 3)	0.59 ± 0.71 (0, 2)	0.41 ± 0.62 (0, 2)

En todos los casos la relación entre la AV previa y el número de inyecciones recibidas por los pacientes es estadísticamente significativa.

Tabla 7. P-valor obtenido al realizar la comparación de la AV preinyección y el número de inyecciones entre los diferentes periodos para la muestra total y para cada grupo

P-valor	AVpre –1º iny/3m	AVpre – 3/6m	AVpre – 6/9m	AVpre – 9/12m
Muestra total (N=131)	<0.001	<0.001	0.002	0.011
Muestra grupo 1 (N=49)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Muestra grupo 2 (N=50)	<0.001	0.006	0.001	<0.001
Muestra grupo 3 (N=32)	<0.001	0.019	0.001	<0.001

Si comparamos el número de inyecciones realizadas en cada mes del tratamiento entre los grupos de pacientes realizados según su AV preinyección se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas (p-valor > 0.05) en ninguno los meses del tratamiento, excepto cuando se compara el grupo 2 con el grupo 3 que se observa una diferencia estadísticamente significativa (p-valor < 0.05) en el número de inyecciones que se realizan entre el mes 9 y 12 del tratamiento (Tabla 8).

Tabla 8. P-valor obtenido al realizar la comparación del número de inyecciones entre los distintos grupos

Nº inyecciones	Grupo 1 – Grupo 2	Grupo 2 – Grupo 3	Grupo 1 – Grupo 3
P-valor (1º - 3m)	0.093	0.366	0.505
P-valor (3 - 6m)	0.815	0.645	0.460
P-valor (6 - 9m)	0.714	0.166	0.336
P-valor (9 - 12m)	0.250	0.004	0.057

6. DISCUSIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad ocular que afecta de manera degenerativa y progresiva a la mácula o a la zona central de la retina.⁽⁶⁾ Se pueden distinguir dos grandes grupos dentro de esta patología que son la DMAE seca y DMAE húmeda, cuya diferencia principal es la aparición o no de neovascularización y de edemas en la mácula.⁽⁸⁾ En cuanto al tratamiento de cada uno cabe destacar que la DMAE seca no tiene tratamiento⁽¹²⁻¹⁵⁾ mientras que la DMAE húmeda se trata principalmente mediante las inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF, como Lucentis, Avastin y Eylea.⁽¹²⁾

En este estudio se analiza el efecto que tiene el fármaco Eylea a lo largo de doce meses en la AV de pacientes con DMAE húmeda en función de la AV previa al tratamiento. Se ha analizado si la agudeza visual en el momento del tratamiento puede ser un factor predictivo del resultado que se obtiene tras el tratamiento con el fármaco anti-VEGF Eylea y si el número de inyecciones está relacionado con la AV. En las publicaciones encontradas al respecto, este análisis no se realiza con Eylea sino con otros fármacos, como Lucentis y Avastin.

Al evaluar el género de los pacientes, se observó una diferencia en cuanto al número de pacientes hombres y mujeres analizado, siendo el porcentaje de mujeres obtenido del 62.07% (72 mujeres frente a 44 hombres). Estos resultados coinciden con los de aquellos estudios que indican que la DMAE afecta más a las mujeres que a los hombres⁽²⁸⁻³⁰⁾ y contradice a los estudios que no muestran prevalencia por sexo.⁽³¹⁻³³⁾ Cabe destacar que no fue necesario solicitar el consentimiento informado a los pacientes debido al carácter retrospectivo del estudio, por lo que el hecho de que haya más hombres que mujeres en el estudio no es achacable a que más mujeres quisieran participar.

A la hora de formar los grupos de pacientes para realizar los análisis, en el estudio realizado por Ying et al.,⁽⁴⁰⁾ en el que se analiza la influencia de la AV previa al tratamiento en pacientes con DMAE húmeda tratados con Lucentis y Avastin a lo largo de dos años,⁽⁴⁰⁾ se divide a los pacientes en cinco grupos diferentes según la pérdida o ganancia de AV. En el primer grupo se incluyen los sujetos con 15 letras ganadas, el segundo grupo incluye a aquellos que ganan entre 5 y 14 letras, el tercer grupo incluye a aquellos con una pérdida o ganancia menor de 5 letras, el cuarto grupo incluye a aquellos con una pérdida entre 1 y 2 líneas y, por último, en el quinto grupo se encuentran aquellos con una pérdida de 3 o más líneas todo ello referido desde la línea base. Sin embargo, en nuestro estudio, con el fin de obtener unos grupos más homogéneos y teniendo en cuenta que queremos analizar la pérdida o ganancia de AV en función de la AV previa al tratamiento, clasificamos a los pacientes en tres grupos

según su AV logMAR pretratamiento, conteniendo en el grupo 1 a todos aquellos ojos cuya AV se encontraba entre 0 y 0.25, en el grupo 2 los que tenían una AV entre 0.25 y 0.75 y en el grupo 3 a aquellos con una AV entre 0.75 y 1.3.

Ying y su equipo⁽⁴⁰⁾ concluyeron que la AV a las 12 semanas de haber iniciado el tratamiento es el mayor indicador de la progresión de la AV, los pacientes que mejoraron su AV en la semana 12 mostraron una mayor mejora al término del primer año y del segundo que aquellos pacientes que no mostraron mejora en el semana 12 independientemente del tratamiento seguido y del fármaco utilizado. En el presente estudio la mayor ganancia de AV también se produce en el mes 3 (semana 12) de tratamiento, con una ganancia de AV de 0.09 logMAR de media en el grupo total, por lo que los resultados coinciden con los de Ying et al. Al igual que en el presente estudio, en el de Ying et al. el número de pacientes que gana AV es mayor que el número de pacientes que pierde o mantiene su AV.

Si se analiza el total de los pacientes como un único grupo, Perdensen et al.⁽⁵⁶⁾ en un estudio con Bevacizumab observaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la AV pretratamiento y la AV a los tres y a los seis meses de tratamiento, pero sí había diferencias entre la AV previa y la AV a los tres meses de tratamiento si se excluía a uno de los pacientes. En el caso del presente estudio sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo total de pacientes entre la AV previa al tratamiento y la AV a los tres y a los seis meses. Esta diferencia entre ambos estudios puede ser debida a que han sido realizados con fármacos diferentes o a la diferencia en el número de pacientes (en el estudio de Perdensen et al. se incluyeron únicamente 26 ojos de 26 pacientes).

Ya finalizado el año de tratamiento, en el presente estudio mejoran el 53.4% de los pacientes, se mantienen estables el 15.3% y empeoran el 31.3%. Vardarinos et al.⁽⁵⁷⁾, en un estudio de dos años con Ranibizumab, observaron que la AV a los doce meses mejoraba en el 80.4% de los pacientes analizados, se mantenía estable en el 5.3% y empeoraba en el 14.3%. Aunque los porcentajes difieren, el presente estudio y el de Vardarinos coinciden en que el porcentaje de mejora es mayor que el de empeoramiento y que el de pacientes estables y en que el porcentaje de pacientes que se mantienen estables es el menor de los tres. La variabilidad de los porcentajes puede deberse a que el número de pacientes es diferente, mientras que en el presente estudio se incluyen 131 ojos, Vardarinos y su equipo analizan 56 ojos.

Posteriormente, cuando en el presente estudio se analizan los resultados por grupos y de todos los pacientes en conjunto, comparando los grupos entre sí se observa que los pacientes con una peor AV al inicio del tratamiento (grupo 3) mejoran más que los pacientes con una mejor visión, los cuales empeoran en lugar de mejorar. Esto coincide

con el estudio realizado por Regillo et al.⁽⁵⁸⁾ donde el efecto visual del tratamiento de la DMAE es mayor cuando la AV inicial de los pacientes es menor. El grupo tres, formado por los pacientes con una AV pretratamiento entre 0.75 y 1.3 es el que experimenta un mayor cambio en la AV al final del tratamiento y el que tienen un mayor número de pacientes que mejora.

Además, el presente estudio muestra que los pacientes con AV inicial por encima de 0.75 logMAR mejoran su AV tras un año de tratamiento con Aflibercept, al igual que sucede en el estudio realizado por Galbinur et al.,⁽⁵⁹⁾ en el que los pacientes fueron tratados con Bevacizumab y en el realizado por Koch et al.⁽⁶⁰⁾ donde se trata a los pacientes con diferentes fármacos anti-VEGF (Becavizumab, Ranibizumab, Triamcinolona o en combinación).

En cuanto a la frecuencia de las inyecciones administradas a los pacientes y su relación con la variación de la AV, el criterio seguido por el oftalmólogo para administrar las inyecciones en el presente estudio fue la magnitud del edema macular, por lo que cada paciente recibió un número de inyecciones diferente con una separación temporal diferente. A pesar de ello, coincide con los resultados obtenidos por Amarakoon et al.,⁽⁶¹⁾ quienes realizaron un estudio en el que se comparó la mejoría de la AV en pacientes tratados con Bevacizumab cada 4 o cada 8 semanas en el que se concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas en la mejora de los pacientes independientemente de la cantidad de inyecciones del fármaco que recibieron. Estos resultados también concuerdan con los obtenidos en el estudio realizado por Visser et al.⁽⁶²⁾

7. CONCLUSIÓN

Las conclusiones obtenidas tras el estudio realizado son las siguientes:

1. La AV sí puede ser utilizada como factor pronóstico del resultado tras el tratamiento con Eylea (Aflibercept). Cuanto peor es la AV inicial mayor es la variación de la AV a lo largo del tratamiento.
2. La AV logMAR en el grupo 1 (pacientes con AV logMAR preinyecciones entre 0 y 0.25) no varía a lo largo del tratamiento, excepto en el noveno mes del tratamiento donde sí que se observa un empeoramiento con respecto a la AV de los meses anteriores.
3. La AV logMAR en el grupo 2 (pacientes con AV logMAR preinyecciones entre 0.25 y 0.75) mejora a lo largo del tratamiento.

4. La AV logMAR en el grupo 3 (pacientes con AV logMAR preinyecciones entre 0.75 y 1.3) mejora a lo largo del tratamiento.
5. Los pacientes del grupo 1 (pacientes con mejor AV pre tratamiento) mejoran menos y empeoran más tras un año de tratamiento con Eylea que los pacientes con peores AV iniciales.
6. El número de inyecciones realizadas cada tres meses durante el año de tratamiento no depende de la AV logMAR que tenía el paciente antes del tratamiento (preinyección).

8. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Para finalizar, es necesario explicar la presencia de ciertas limitaciones durante el estudio que fueron imposibles de controlar:

1. Debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio, no todos los pacientes se ajustan a los tiempos establecidos, es decir, no todos los pacientes realizaron revisiones cada tres meses.
2. Las variables estudiadas y su correlación pueden ser debidas a una tercera variable que podría no haber sido objeto de estudio en este trabajo, como los cambios estructurales en la retina o aparición o cirugía de cataratas a lo largo el año de estudio.
3. En este estudio no se tienen en cuenta a la hora de realizar el análisis estadístico las intervenciones médicas o quirúrgicas a las que han sido sometidos los pacientes antes o durante el estudio. Esto puede haber influido en los resultados obtenidos, pues la integridad de los medios oculares influye en la AV independientemente del tratamiento para la DMAE.

9. REFERENCIAS

1. Altschwager P, Ambrosio L, Swanson EA, Moskowitz A, Fulton AB. Juvenile Macular Degenerations. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24(2):104-9.
2. Feng L, Nie K, Jiang H, Fan W. Effects of lutein supplementation in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227048.
3. Graue E. La mácula y su patología. In: McGraw-Hill, editor. *Oftalmología en la práctica de la medicina general*. 4ta ed;2014.
4. Revuelta AF. Técnica de exploración del fondo de ojo Actualización en Medicina de Familia (AMF) [Available from: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1016.
5. Mácula ocular: ¿qué es y qué función desempeña? Clínica Rahhal Oftalmología [Available from: <https://www.rahhal.com/blog/macula-ocular-que-es-y-que-funcion-desempena/#:~:text=La%20funci%C3%B3n%20m%C3%A1s%20importante%20de,m%C3%A1s%20importante%20para%20la%20visi%C3%B3n>.
6. García MA, Salinas EM. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Guía clínica optométrica, a partir de estudios basados en la evidencia. *Gaceta Optometría y Óptica Oftálmica*. 2013;487.
7. Fang K, Tian J, Qing X, Li S, Hou J, Li J, et al. Predictors of visual response to intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*. 2013;2013:676049.
8. Monés J. DMAE (Degeneración Macular Asociada a la Edad) [Available from: <https://barcelonamaculafound.org/es/patologias/dmae-degeneracion-macular-asociada-la-edad/#:~:text=La%20DMAE%20afecta%20a%20unas,es%20del%205%2C3%20%25>.
9. DMAE (degeneración macular asociada a la edad) Miranza [Available from: <https://miranza.es/patologias/dmae/>.
10. Leung E, Langa G. Update on current and future novel therapies for dry age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(5):565-79.
11. González FC. Estudio clínico y genético de la degeneración macular asociada a la edad. Ediciones Universidad Salamanca ed2012.
12. JM. R, F. C, A. G, J. G, L. A. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un papel de expertos. Sociedad Española de Retina y Vítreo. 2016.
13. DMAE IMO (Grupo Miranza) [Available from: <https://www.imo.es/es/dmae>.
14. Age-Related Eye Disease Study Research G. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-36.

15. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.
16. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, 3rd, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(2):142-9.
17. Retina (DMAE) AIO Oftalmología [Available from: [https://aio-oftalmologia.com/especialidades/retina-dmae/#:~:text=DMAE%20h%C3%BAmeda,-La%20DMAE%20es&text=Necesita%20tratamiento%20inmediato%20para%20evitar,tiempo%20\(semanas%20o%20meses\).&text=La%20enfermedad%20produce%20hemorragias%20y,la%20zona%20central%3A%20la%20m%C3%A1cula](https://aio-oftalmologia.com/especialidades/retina-dmae/#:~:text=DMAE%20h%C3%BAmeda,-La%20DMAE%20es&text=Necesita%20tratamiento%20inmediato%20para%20evitar,tiempo%20(semanas%20o%20meses).&text=La%20enfermedad%20produce%20hemorragias%20y,la%20zona%20central%3A%20la%20m%C3%A1cula).
18. Inyecciones intravítreas: el salto en el tratamiento de la DMAE: VisionCore Clínica Oftalmológica; [Available from: <https://visioncore.es/inyecciones-intravitreas-el-salto-en-el-tratamiento-de-la-dmae/>.
19. Fernández S. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y calidad de visión. *Gaceta Optometría y Óptica Oftálmica*. 2017.
20. Rosa R, Corazza P, Musolino M, Mochi C, Maiello G, Traverso CE, et al. Choroidal changes in intermediate age-related macular degeneration patients with drusen or pseudodrusen. *Eur J Ophthalmol*. 2020;1120672120914530.
21. Narita C, Wu Z, Rosenfeld PJ, Yang J, Lyu C, Caruso E, et al. Structural OCT Signs Suggestive of Subclinical Nonexudative Macular Neovascularization in Eyes with Large Drusen. *Ophthalmology*. 2020;127(5):637-47.
22. Roh M, Láíns I, Shin HJ, Park DH, Mach S, Vavvas DG, et al. Microperimetry in age-related macular degeneration: association with macular morphology assessed by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1769-76.
23. Shi Y, Motulsky EH, Goldhardt R, Zohar Y, Thulliez M, Feuer W, et al. Predictive Value of the OCT Double-Layer Sign for Identifying Subclinical Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(3):211-9.
24. Pondorfer SG, Heinemann M, Wintergerst MWM, Pfau M, Strömer AL, Holz FG, et al. Detecting vision loss in intermediate age-related macular degeneration: A comparison of visual function tests. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231748.
25. Hariri AH, Tepelus TC, Akil H, Nittala MG, Sadda SR. Retinal Sensitivity at the Junctional Zone of Eyes With Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:122-8.
26. Sayegh RG, Kiss CG, Simader C, Kroisamer J, Montuoro A, Mittermüller TJ, et al. A systematic correlation of morphology and function using spectral domain optical

- coherence tomography and microperimetry in patients with geographic atrophy. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(8):1050-5.
27. Hartmann KI, Bartsch DU, Cheng L, Kim JS, Gomez ML, Klein H, et al. Scanning laser ophthalmoscope imaging stabilized microperimetry in dry age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31(7):1323-31.
28. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010;10:31.
29. McGuinness MB, Karahalios A, Simpson JA, Guymer RH, Robman LD, Hodge AM, et al. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1353-8.
30. Merle BMJ, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Associations Between Vitamin D Intake and Progression to Incident Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4569-78.
31. Hallak JA, de Sisternes L, Osborne A, Yaspan B, Rubin DL, Leng T. Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated With Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(7):738-44.
32. Sakurada Y, Sugiyama A, Kikushima W, Yoneyama S, Tanabe N, Matsubara M, et al. Pseudodrusen pattern and development of late age-related macular degeneration in the fellow eye of the unilateral case. *Jpn J Ophthalmol*. 2019;63(5):374-81.
33. Farinha CVL, Cachulo ML, Alves D, Pires I, Marques JP, Barreto P, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in the Central Region of Portugal: The Coimbra Eye Study - Report 5. *Ophthalmic Res*. 2019;61(4):226-35.
34. Klein R, Lee KE, Tsai MY, Cruickshanks KJ, Gangnon RE, Klein BEK. Oxidized Low-density Lipoprotein and the Incidence of Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2019;126(5):752-8.
35. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2):134-43.
36. Fisher DE, Klein BE, Wong TY, Rotter JI, Li X, Shrager S, et al. Incidence of Age-Related Macular Degeneration in a Multi-Ethnic United States Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1297-308.
37. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Cotch MF, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(3):373-80.
38. Connolly E, Rhatigan M, O'Halloran AM, Muldrew KA, Chakravarthy U, Cahill M, et al. Prevalence of age-related macular degeneration associated genetic risk factors

- and 4-year progression data in the Irish population. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(12):1691-5.
39. Keenan TD, Agrón E, Domalpally A, Clemons TE, van Asten F, Wong WT, et al. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1913-28.
 40. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Ferris FL, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with 2-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(12):2523-31 e1.
 41. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD009734.
 42. ¿Qué es Avastin? American Academy Of Ophthalmology [Available from: <https://www.aao.org/salud-ocular/medicamentos/que-es-avastin>.
 43. Maloney MH, Payne SR, Herrin J, Sangaralingham LR, Shah ND, Barkmeier AJ. Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice. *Ophthalmology*. 2021;128(3):417-24.
 44. Hamid MA, Abdelfattah NS, Salamzadeh J, Abdelaziz STA, Sabry AM, Mourad KM, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):26.
 45. Inyecciones intravítras IMO - Grupo Miranza [Available from: <https://www.imo.es/es/inyecciones-intravitreas>.
 46. Eylea American Academy Of Ophthalmology [Available from: <https://saeye.com/wp-content/uploads/handouts/spanish/Eylea.pdf>.
 47. Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(3):215-21.
 48. Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):415-25, x.
 49. Nowak JZ. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006;58(3):353-63.
 50. Choudhary P, Booth H, Gutteridge A, Surmacz B, Louca I, Steer J, et al. Directing Differentiation of Pluripotent Stem Cells Toward Retinal Pigment Epithelium Lineage. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(2):490-501.
 51. Fronk AH, Vargis E. Methods for culturing retinal pigment epithelial cells: a review of current protocols and future recommendations. *J Tissue Eng*. 2016;7:2041731416650838.

52. Cho C, Duong TT, Mills JA. A Mini Review: Moving iPSC-Derived Retinal Subtypes Forward for Clinical Applications for Retinal Degenerative Diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1185:557-61.
53. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4.
54. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_es.pdf.
55. Eylea (Aflibercept) European Medicines Agency - Science Medicines Health [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/eylea-epar-medicine-overview_es.pdf.
56. Pedersen KB, Sjolie AK, Moller F. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration in treatment-naive patients. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(7):714-9.
57. Vardarinos A, Gupta N, Janjua R, Iron A, Empeslidis T, Tsaousis KT. 24-month clinical outcomes of a treat-and-extend regimen with ranibizumab for wet age-related macular degeneration in a real life setting. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):58.
58. Regillo CD, Busbee BG, Ho AC, Ding B, Haskova Z. Baseline Predictors of 12-Month Treatment Response to Ranibizumab in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):1014-23 e2.
59. Galbinur T, Averbukh E, Banin E, Hemo I, Chowers I. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration associated with poor initial visual acuity. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(10):1351-2.
60. Koch R, Schmidt M, Gebauer S, Busse H, Uhlig CE. Intravitreal treatment in patients with exudative age-related macular degeneration and visual acuity ≤ 0.05 . *BMC Ophthalmol.* 2015;15:138.
61. Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, van den Born LI, Baarsma S, Missotten T. Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of on-demand therapy every 4 or 8 weeks. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):107-12.
62. Visser MS, Amarakoon S, Missotten T, Timman R, Busschbach JJV. Six and eight weeks injection frequencies of bevacizumab are non-inferior to the current four weeks injection frequency for quality of life in neovascular age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Qual Life Res.* 2020;29(12):3305-13.

ANEXO II:



Dictamen Protocolo Favorable

C.P. DMAEAV-20
C.I. 20/728-O_M_OD_TFM

24 de noviembre de 2020

CEIm Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos en reunión de Comisión Permanente, acta 12.1/20, ha evaluado la respuesta a las aclaraciones solicitadas con anterioridad al estudio:

Título: **"AGUDEZA VISUAL COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON DMAE HÚMEDA"**
Código Promotor: DMAEAV-20
Código Interno: 20/728-O_M_OD_TFM

Investigador: CARL SJÖHOLM GÓMEZ DE LIAÑO de Miranza IOA Madrid

Tipo Documento	Fecha - Versión
Protocolo	v2 Noviembre-2020

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 24 de noviembre de 2020

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

ANEXO III:

TFM María e Irene

INFORME DE ORIGINALIDAD

10%

INDICE DE SIMILITUD

10%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

eprints.ucm.es

Fuente de Internet

4%

2

myhealthbox.eu

Fuente de Internet

1%

3

miranza.es

Fuente de Internet

1%

4

visioncore.es

Fuente de Internet

1%

5

idus.us.es

Fuente de Internet

1%

6

Submitted to Universitat Politècnica de València

Trabajo del estudiante

1%

7

docplayer.es

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

< 1%